

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000262

International filing date: 04 February 2005 (04.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: US

Number: 60/541,930

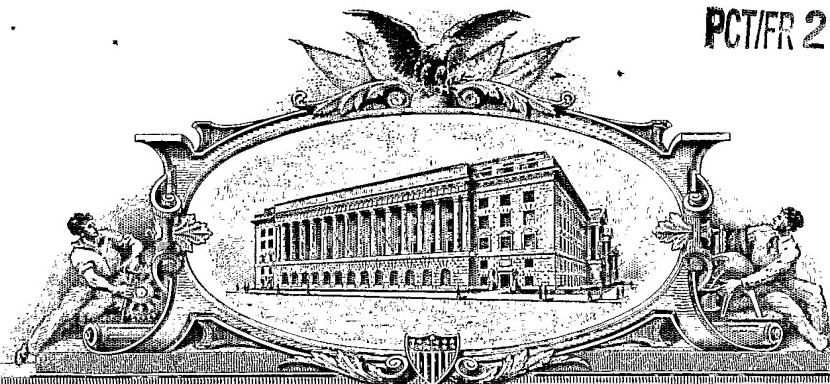
Filing date: 06 February 2004 (06.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 08 April 2005 (08.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**THE UNITED STATES OF AMERICA****TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:****UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE****United States Patent and Trademark Office****April 21, 2004**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

**APPLICATION NUMBER: 60/541,930
FILING DATE: February 06, 2004**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



P. SWAIN

Certifying Officer

PATENT APPLICATION SERIAL NO. _____

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE
FEE RECORD SHEET

02/11/2004 FFANAI2 00000004 60541930
01 FC:1005 160.00 DP

PTO-1556
(5/87)

13281
020694
U.S. PTO

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(c)

INVENTOR(S)

Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and State or Foreign Country)
Jean-Marc	HOUGARD	MONPELLIER CEDEX 1, France

Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheets attached hereto

TITLE OF THE INVENTION (500 characters max)

COMPOSITION INSECTICIDE

U.S. PTO
031431 60/541930
020694

CORRESPONDENCE ADDRESS

Direct all Correspondence to:

Customer Number

00466

Type Customer No. Here

Firm Name & Address:

Young & Thompson
745 South 23rd Street
Arlington, VA 22202
USA

Telephone: 703-521-2297 - Facsimile: 703-685-0573

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Specification Number of Pages: <input type="text" value="10"/> | <input type="checkbox"/> CD(s), Number <input type="text"/> |
| <input checked="" type="checkbox"/> Drawings Number of Sheets: <input type="text" value="2"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Other (specify)
<u>10 Claims</u> |
| <input checked="" type="checkbox"/> Application Data Sheet | |

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

- Applicant(s) claims small entity status.
- A check is enclosed in the amount of \$160.00 for the filing fee.
- The Commissioner is authorized to charge any underpayment or credit any overpayment to Deposit Account No. 25-0120

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- No
- Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

Docket No.: **0508-1097**

By:

Benoit Castel
Benoit Castel, Reg. No. 35,041

BC/ia

Date: **February 6, 2004**

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Application Data Sheet

Application Information

Application Type:: Provisional
Subject Matter:: Utility
Suggested Classification::
Suggested Group Art Unit::
CD-ROM or CD-R?:: None
Number of CD disks::
Number of Copies of CDs::
Sequence Submission?:: None
Computer Readable Form (CRF):: No
Number of copies of CRF:: 0
Title:: COMPOSITION INSECTICIDE
Attorney Docket Number:: 0508-1097
Request for Early No
Publication?::
Request for Non-Publication?:: No
Suggested Drawing Figure::
Total Drawing Sheets:: 2
Small Entity?:: No
Latin Name::
Variety Denomination Name::
Petition Included?:: No
Petition Type::
Licensed US Gov't Agency::
Contract or Grant Numbers::
Secrecy Order in Parent No
Appl.?::

Applicant Information

Applicant Authority Type:: Inventor
Primary Citizenship Country:: FRANCE
Status:: Full Capacity
Given Name:: JEAN-MARC
Middle Name::
Family Name:: HOUGARD
City of Residence:: MONPELLIER CEDEX 1
State or Province of
Residence::
Country of Residence:: FRANCE
Street of Mailing 911, AVENUE AGROPOLIS, BP 5045
Address::
City of Mailing Address:: MONPELLIER CEDEX 1
State or Province of Mailing Address::
Country of Mailing Address:: FRANCE
Postal or Zip Code of Mailing Address:: F-34032

Correspondence Information

Correspondence Customer 000466
Number::

Representative Information

Representative Customer	000466
Number::	

Domestic Priority Information

Application::	Continuity Type::	Parent Application::	Parent Filing Date::

Foreign Priority Information

Country::	Application Number::	Filing Date::	Priority Claimed::

Assignment Information

Assignee Name::

Street of Mailing

Address::

City of Mailing Address::

State or Province of Mailing Address::

Country of Mailing Address::

Postal or Zip Code of Mailing Address::

Composition insecticide

Etude des effets d'un mélange insectifuge / insecticide sur les moustiques

5 Introduction

Le paludisme est un problème majeur de santé publique. Parmi les moyens de lutte préconisés, la lutte anti-vectorielle est une stratégie de choix. Dans ce cadre, la stratégie privilégiée est celle de Moustiquaires Imprégnées d'Insecticides (MII)

Actuellement seuls les insecticides de type pyréthrinoïdes sont recommandés pour 10 l'imprégnation de moustiquaires, en raison de :

- leur faible toxicité pour les mammifères homéothermes
- leur efficacité (mortalité) à faible dose
- leur coût modéré
- leur effet Knock-Down (KD, effet choc)
- leur effet irritant (efficace même si les MII sont trouées)

15 Mis à part le DDT, les autres familles d'insecticides n'ont pas ces propriétés.

Toutefois il existe un obstacle majeur à l'utilisation des MII : la résistance des moustiques aux insecticides en général, et aux pyréthrinoïdes en particulier.

20 L'invention découle de la mise en évidence, de manière inattendue, qu'un mélange d'un insecticide non-pyréthrinoïde et d'un insectifuge permettait de retrouver les effets d'un insecticide pyréthrinoïde.

Description de l'invention :

25

Matériels et Méthodes

Produits utilisés :

Un insecticide non-pyréthrinoïde : le propoxur, un carbamate ayant une efficacité rapide mais pas d'effet KD et une faible irritabilité

30 Un insectifuge : le N-N-Diethyl-M-Toluamide (DEET), un répulsif d'usage courant

Un témoin positif : la deltamethrine, un insecticide pyréthrinoïde utilisé comme insecticide de référence.

Moustiques testés :

Aedes aegypti, femelles âgées de 2 à 5 jours, non gorgées.

Tests utilisés :

5

- Pour évaluer la mortalité et le KD : des tests en tubes ont été effectués (25 femelles par tube, 4 tubes par concentration, temps de contact 1 heure, lecture du KD de 10 à 60 min, lecture de la mortalité après 24 heures) selon le protocole suivant :

10 Tarsal contact tests were made using filter papers treated with technical grade compound as recommended by the World Health Organization (WHO). Filter papers were treated according to a WHO protocol using acetone solutions of insecticide (or repellent) and silicone oil as the carrier. The impregnation was done by dripping onto the paper 2 ml of technical grade dissolved in acetone and silicone oil. The paper was then dried for 12 h.

15 Mortality and knock-down effect resulting from tarsal contact with a treated filter paper were measured using WHO susceptibility testing tube for adult mosquitoes. Concentrations were expressed in weight/weight percentage of active ingredient in silicone oil. Batches of 25 non blood fed females of *Aedes aegypti* (the mosquito vector of dengue and yellow fever), aged two to five days, were introduced into holding tubes and maintained for one hour (adaptation time)

20 at 27°C ± 2 and 80% ± 10 RH. They were then transferred into the exposure tube, placed vertically for one hour under subdued light. To compare with pyrethroids that are fast acting insecticides, knocked down mosquitoes at the bottom of the tubes were recorded at regular intervals between of 10 min. The time after which 50% of mosquitoes are knock-down (KDT_{50}) and its 95% confidence limits was then determined using log-probit analysis.

25 Mortality was recorded 24 h exposure. Each concentration was tested four times and each test was repeated three times with different insect batches to take into account inter-batch variability

30 - Pour évaluer l'irritabilité : des tests d'irritabilité ont été effectués (une femelle dans un cône en contact avec la surface imprégnée, lecture du temps de premier envol après la 1ère minute écoulée, 50 femelles par test) selon le protocole suivant :

Non-blood fed 2 to 5 days old females of *Aedes aegypti* were introduced individually into plastic cones applied to treated papers. After an adaptation time of exactly 60 seconds, the time elapsed between the first landing and the following take off of the mosquito was recorded as the "time for first take off". The observation does not continue with the very few 5 mosquitoes that did not take off at least once after 256 seconds. For each test, 50 mosquitoes were tested individually. A simple computer program using the internal clock of a laptop computer was developed to run this test and to analyse the results by grouping mosquitoes by classes of first take off time. The observed time after which 50% of mosquitoes have left the treated surface (median first take off time: FT₅₀) was recorded.

10

Pour chaque insecticide (propoxur et deltamethrine) la dose tuant 30% des moustiques (Concentration Léthale 30 ou CL30) a été déterminée. Cette dose est la plus favorable pour la mise en évidence d'interactions entre l'insecticide et l'insectifuge.

15

L'irritabilité a été déterminée à la CL30 pour chaque insecticide (elle s'exprime par une droite de régression : % de moustiques envolés en fonction du log du temps en seconde).

L'effet KD a été détermination à la CL30 pour chaque insecticide (il s'exprime par une droite de régression : % de moustiques assommés en fonction du log du temps en minute).

20

L'irritabilité a été déterminée pour 364 mg/m² de DEET (elle s'exprime par une droite de régression : % de moustiques envolés en fonction du log du temps en seconde).

25

L'effet KD a été déterminé à 364 mg/m² de DEET (il s'exprime par une droite de régression : % de moustiques assommés en fonction du log du temps en minute).

La dose de DEET retenue (364 mg/m²) est celle donnant l'irritabilité voisine de celle de la deltamethrine à la CL30 dans les conditions du test.

30 Pour le mélange insecticide / répulsif :

- la mortalité, de l'effet KD et de l'irritabilité ont été déterminées aux doses citées précédemment pour le mélange DEET / Propoxur.

5 - pour chaque paramètre étudié il a été établi une comparaison des résultats obtenus avec les produits seuls et avec le mélange.

Résultats

Tableau 1 :

10 mortalité de femelles *Aedes aegypti* en présence de l'insecticide, de l'insectifuge et du mélange des deux sur des papier imprégnés.

Insecticide /mixture	Concentration	Time (min)	% Mortalité 24 hours	
Deltamethrine	CL30		34% (300 moustiques testés)	
Propoxur	CL30		34% (300 moustiques testés)	
Deet	364 mg/m ²		0% (300 moustiques testés)	

20

Tableau 2 :

délai de premier décollage, effet KD et mortalité de femelles *Aedes aegypti* en présence de l'insecticide, de l'insectifuge et du mélange des deux sur des papier imprégnés.

25

Insecticide/mixture	Concentration	Time	FT (sec)		KDT (min)		Mortality 24 hours
			FT50	95%CI ¹	KD50	95%CI	
Deltamethrin	CL30		23,9	(21,2-27)	52,8	(51,4-54,38)	34 (300)
Propoxur	CL30		133,9	(108,8-172,3)	86,9	(82,9-91,3)	34 (300)

30

Tableau 3 :

délai de premier décollage, effet KD et mortalité de femelles *Aedes aegypti* en présence de l'insecticide, de l'insectifuge et du mélange des deux sur des papier imprégnés.

	Irritability		Knock Down effect		Mortality
	FT50	95%CI ¹	KDt50	95%CI	
Propoxur 7,28 mg/m²	133,9 sec.	108.8 - 172.3	86.9 min	82.9 - 91.3	34% (300)
Deet 364 mg/m²	24.2 sec.	21.9 - 26.8	no KD	-	0% (300)
Deet 182 mg/m²	on going	-	no KD	-	0% (300)
Propoxur 7,28 mg/m² + Deet 364 mg/m² (ratio 1/50)	21.5 sec.	18.7 - 24.6	36.6 min	35.7 - 37.4	96% (300)
Propoxur 7,28 mg/m² + Deet 184 mg/m² (ratio 1/25)	on going	-	45.03 min	44.1 - 46.0	88% (300)
pyrethroid standard : deltamethrin at 0.728 mg/m²	23.9 sec.	21.2 - 27	52.8 min	51.4 - 54.38	34% (300)
pyrethroid standard : deltamethrin at 3.64 mg/m²	on going	-	38.05 min	36.31 - 39.80	98% (100)
	1. additive effect		1. strong synergy		1. strong synergy
	2. irritability of the mixture as high as deltamethrin at 0,728 mg/m²		2. Stronger KD effect of the mixture 1/50 compared to deltamethrin at 0,728 mg/m²		2. Higher mortality of the mixture 1/50 compared to deltamethrin at 0.728 mg/m²
			3. KD of the mixture 1/50 as strong as deltamethrin at 3.64 mg/m²		3. mortality with the mixture 1/50 as high as deltamethrin at 3.64 mg/m²

¹ 95%CI = 95% confidence intervalle

() number of mosquitoes tested

On observe une synergie sur la mortalité, ce qui permet de travailler avec des doses plus faibles de l'insecticide non-pyréthrinoïde.

- 5 On observe un effet additif sur l'irritabilité, ce qui est amplement suffisant, car il faut que le moustique entre en contact avec l'insecticide (le support).

On observe également une forte synergie sur l'effet KD, qui permet même de surpasser l'efficacité des pyréthrinoïdes.

10

Conclusion

Les caractéristiques du mélanges insecticides / insectifuges encourageantes :

- forte synergie sur la mortalité
- forte synergie sur le KD
- additivité reconstituée de l'irritabilité

La composition obtenue (insecticide/répulsif) présente donc des caractéristiques plus intéressantes que les insecticides pyréthrinoïdes aux mêmes doses. Il pourrait, si il était formulé, apporter un avantage indéniable dans la lutte anti-vectorielle.

Les travaux suivants sont en cours :

- validation du concept par un autre mélange insecticide/répulsif ;
- recherche industrielle : formulation qui maintienne le répulsif disponible en dépit de sa volatilité ;
- recherche sur efficacité opérationnelle de ces mélanges ;
- recherche fondamentale sur les mécanismes responsables de cette synergie ;
- recherche fondamentale sur l'impact de ces mélanges sur la résistance aux insecticides.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant un insecticide non pyréthrinoïde en combinaison avec un insectifuge, caractérisée en ce que la concentration de l'insecticide dans la combinaison est inférieure à sa concentration létale 100 (CL100) lorsqu'il est utilisé seul.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la concentration de l'insecticide dans la combinaison est approximativement comprise entre sa CL20 et la CL40 lorsqu'il est utilisé seul.

10

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la concentration de l'insecticide dans la combinaison correspond approximativement à sa CL30 lorsqu'il est utilisé seul.

15

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le rapport entre la concentration d'insecticide et la concentration d'insectifuge est compris entre 1/100 et 1/10.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle l'insecticide est choisi parmi :

20 un carbamate, tel que :

l'alanycarb : S-méthyl-N [[N-méthyl-N-[N-benzyl-N (2-éthoxy-carbonyléthyl) aminothio] carbamoyl] thioacétimidate,

le bendiocarb : 2,2-diméthyl-1,3-benzodioxol-4yl-méthylcarbamate),

le carbaryl : (1-naphthyl N-méthylcarbamate,

25 l'isoprocarb : 2-(1-méthyléthyl) phényl méthylcarbamate,

le carbosulfan : 2, 3 dihydro-2, 2-diméthyl-7-benzofuranyl[(dibutylamino) thio] méthylcarbamate,

le fenoxy carb : éthyl[2- (4-phénoxyphénoxy) éthyl] carbamate,

l'indoxacarb : méthyl-7-chloro-2, 3, 4a, 5-tétrahydro-2-[méthoxycarbonyl (-4 trifluorométhoxyphényl)]

le propoxur : 2-isopropoxyphénolméthylcarbamate,

le pirimicarb : 2-diméthylamino-5, 6-diméthyl-4-pyrimidinyl- diméthylcarbamate,

le thidiocarb : diméthyl N, N'(thiobis((méthylimino)carbonoyloxy) bisethanimidiothioate),

le méthomyl : S-méthylN- ((méthylcarbamoyl) oxy) thioacétimidate,

- l'éthiosencarb : 2-((éthylthio)méthyl)phényle méthylcarbamate,
 le fenothiocarb : S-(4-phénoxybutyl)-N,N-diméthyl thiocarbamate,
 le cartap : le chlorhydrate de S, S'- (2,5diméthylamino) triméthylène) bis (thiocarbamate),
 le fénobucarb : 2-sec-butylphényle méthyl carbamate,
 5 le XMC : 3, 5-diméthylphényle-méthyl carbamate,
 le xylylcarb : 3,4-diméthylphényle méthylcarbamate ;

un organophosphoré tel que :

- le fenitrothion : O, O-diméthylO- (4-nitro-m-tolyl) phosphorothioate,
 10 le diazinon : O,O-diéthyl-O-(2-isopropyl-6-méthyl-4-pyrimidinyl) phosphorothioate,
 le pyridaphenthion : O-(1,6-dihydro-6-oxo-1-phenylpyrazidin-3-yl) O,O-diéthyl phosphorothioate,
 le pirimiphos-étyl : O,O-diéthyl O- (2- (diéthylamino) 6-méthyl-pyrimidinyl) phosphorothioate,
 le pirimiphos-méthyl : O- [2- (diéthylamino)-6-méthyl-4-pyrimidinyl] O, O-diméthyl
 15 phosphorothioate,
 l'étrimphos : O-6-éthoxy-2-éthyl-pyrimidin-4-yl-O, O-diméthyl-phosphorothioate,
 fenthion : O,O-diméthyl-O-[3-méthyl4-(méthylthio) phényle phosphorothioate,
 le phoxim : 2 (diéthoxyphosphinothoyloxyimino)-2-phénylacetonitrile,
 le chlorpyrifos : O,O-diéthyl-O- (3, 5, 6-trichloro-2-pyrinyl) phosphorothioate,
 20 le chlorpyriphosméthyl : O, O-diméthyl O- (3, 5, 6-trichloro-2-pyridinyl) phosphorothioate,
 le cyanophos : O, O diméthylO- (4cyanophényl) phosphorothioate,
 le pyraclofos : (R, S) [4-chlorophényl]-pyrazol-4-yl]-O-éthyl-S-n-propyl phosphorothioate,
 l'acéphate : O, S-diméthyl acétylphosphoroamidothioate,
 l'azaméthiphos : S- (6-chloro-2, 3-dihydro-oxo-1,3-oxazolo [4, 5-b] pyridin-3-yl méthyl
 25 phosphorothioate,
 le malathion : O,O-dimethyl phosphorodithioate ester of diéthyl mercaptosuccinate,
 le téméphos : (O,O' (thiodi-4-1-phénylène) O, O, O, O-tétraméthyl phosphorodithioate,
 le diméthoate : ((O, O-diméthyl S-(n-méthylcarbamoylméthyl) phosphorodithioate,
 le formothion : S [2-formylméthylamino]-2-oxoéthyl]-O, O-diméthyl phosphorodithioate,
 30 le phenthoate : O, O diméthyl S- (alpha-éthoxycarbonylbenzyl)-phosphorodithioate ; ou

un insecticide ayant un effet stérilisant sur des moustiques adultes tel que :

- le 1- (alfa-4- (chloro-alpha- cyclopropylbenzylidenamino-oxy)-p-tolyl)-3-(2, 6-difluorobenzoyl) urée,

le diflubenzuron : ((3, 5-dichloro-4-(1, 1, 2,2-tétraflouoroéthoxy) phénylamino) carbonyl) 2, 6 diflouro benzamide,

le triflumuron : 2-Chloro-N-((4-(trifluorométhoxy) phényl)-amino-) carbonyl) benzamide, or a triazin such as N-cyclopropyl-1, 3, 5-triazine-2, 4, 6-triamine ;

5

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle l'insectifuge est choisi parmi :

le N,N-diéthyl-méta-toluamide (DEET),

le 35/35 : N-butyl-N-acétyl-3-éthylamine propionate,

10 le N,N-diéthylphénylacétamide (DEPA),

le 1-(3-cyclohexen-1-yl-carbonyl)-2-methylpiperine,

le (2 hydroxyméthylcyclohexyl) acide acétique lactone,

le (2-éthyl-1, 3-hexandiol),

l'indalone,

15

le méthylnéodécanamide (MNDA), ou

un insectifuge dérivant d'un extrait de plante telle que le limonène, la citronelle, l'eugénol, le (+) eucamalol (1), le (-)-1-epi-cucamalol,

ou un extrait brut de plantes telles que *Eucalyptusmaculata*, *Vitexrotundifolia*, ou

20 *Cymbopogan*.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, dans laquelle l'insecticide est le propoxur.

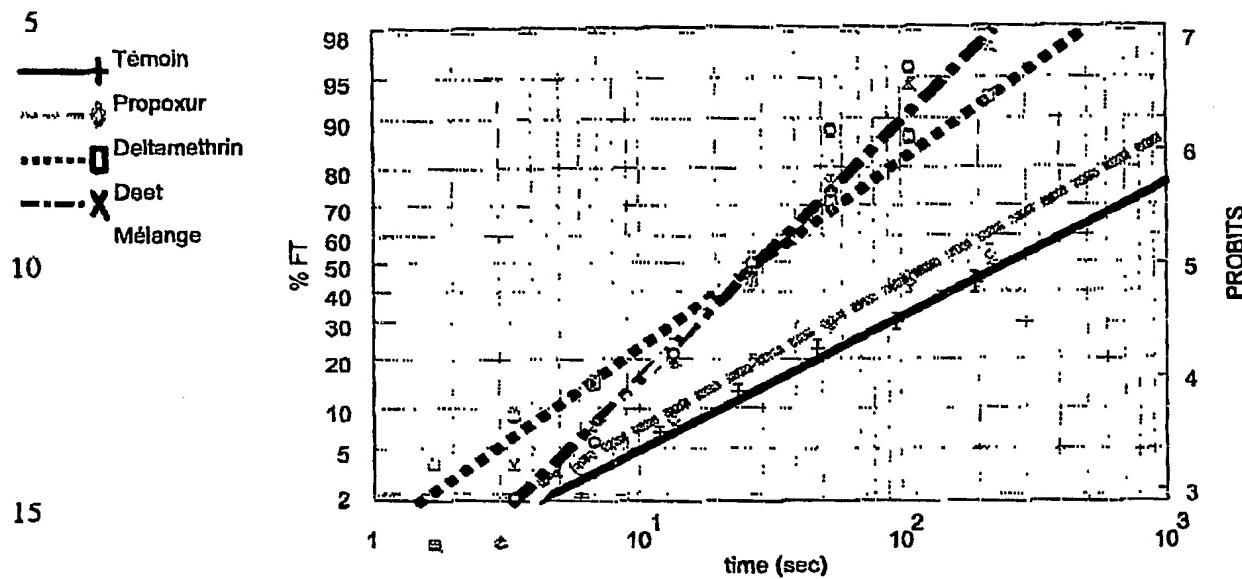
25 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle l'insectifuge est le DEET.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle l'insecticide est le propoxur et l'insectifuge est le DEET, le propoxur étant présent à la concentration d'environ 1 à environ 20 mg/m², de préférence environ 7,3 mg/m², et le DEET étant présent à la 30 concentration d'environ 50 à environ 1000 mg/m², notamment d'environ 100 à environ 500 mg/m², de préférence environ 360 mg/m².

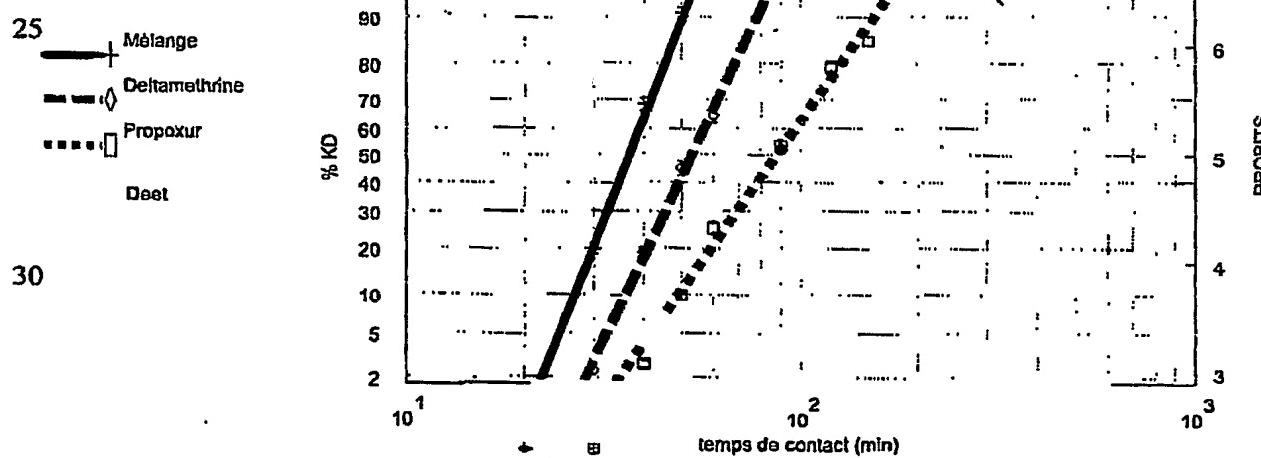
10

10. Utilisation d'une composition tel que définie dans l'une des revendications précédentes pour la préparation, d'aérosols, de lotions, ou de tissus imprégnés de ladite composition, notamment de moustiquaires imprégnées.

11

Figure 1 : détermination de l'Irritabilité

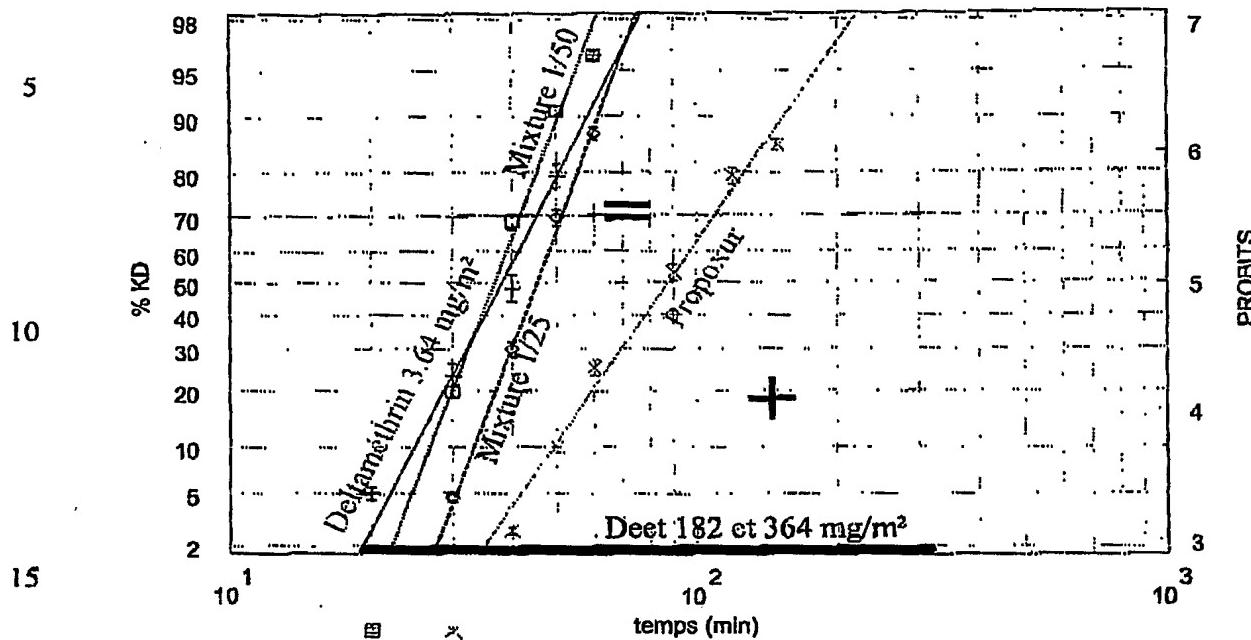
20

Figure 2 : détermination de l'effet KD

BEST AVAILABLE COPY

12

Figure 3



BEST AVAILABLE COPY